

REVISIÓ MORFOLÒGICA DE SMD AMB del(5q) AÏLLADA I AMB del(5q) +1.

TREBALL DE RECERCA 2009-2010. Convocatòria Juny.

DEPARTAMENT DE MEDICINA/UNIVERSITAT AUTONOMA DE BARCELONA

Autor: - **Sílvia Saumell Tutusaus.**

Directors: - **Lourdes Florensa Brichs**

Doctora en Medicina

Cap de secció de Laboratori de Citologia Hematològica. Servei de Patologia.
Hospital del Mar.

- **Eugenia Abella Monreal**

Adjunt del servei d'Hematologia Clínica. Hospital del Mar.

Professor associat del Departament de Medicina de UAB.

CERTIFICAT DEL DIRECTOR O CO-DIRECTOR DEL TREBALL DE RECERCA

Lourdes Florensa Brichs, Cap de secció de Citologia Hematològica del Servei d'Anatomia Patològica del Hospital del Mar.

FA CONSTAR,

que el treball titulat "**Revisió morfològica de SMD amb del(5q) aïllada**" ha estat realitzat sota la meua direcció per la llicenciada Sílvia Saumell Tutusaus, trobant-se en condicions de poder ser presentat com a treball d'investigació de 12 crèdits, dins el programa de doctorat en Medicina Interna (curs 2009-2010), a la convocatòria de juny.

Barcelona, vint-i-set de maig de dos mil deu.

CERTIFICAT DEL DIRECTOR O CO-DIRECTOR DEL TREBALL DE RECERCA

Eugènia Abella Monreal, Professor associat del Departament de Medicina de la
Universitat Autònoma de Barcelona,

FA CONSTAR,

que el treball titulat "**Revisió morfològica de SMD amb del(5q) aïllada**" ha estat realitzat sota la meua direcció per la llicenciada Sílvia Saumell Tutusaus, trobant-se en condicions de poder ser presentat com a treball d'investigació de 12 crèdits, dins el programa de doctorat en Medicina Interna (curs 2009-2010), a la convocatòria de juny.

Barcelona, vint-i-set de maig de dos mil deu.

INDEX

Resum	pag. 5
Introducció	pag. 6
Objectius	pag. 7
Pacients i mètodes	pag. 8
Resultats	pag. 10
Discussió	pag. 13
Conclusions	pag. 14
Pòster	pag. 15
Bibliografia	pag. 16

RESUM:

Les síndromes mielodisplàsiques (SMD) són neoplàsies clonals de la cèl·lula mare hematopoètica que es caracteritzen per cursar amb citopènies progressives a sang perifèrica (SP) amb una medul·la òssia (MO) normo o hipercel·lular. L'alteració citogenètica més freqüent és la delació del braç llarg del cromosoma 5 (del(5q)). La SMD amb del(5q) aïllada constitueix un subtipus específic de SMD segons la classificació de la OMS 2008, i cursa amb anèmia amb o sense trombocitosi, i megacariòcits hipolobulats a MO. El recompte percentual de blasts no ha de ser >5 a MO, ni >1 en SP. Ja al 1974, *Van den Berghe et al.*, van descriure un tipus de SMD, de curs clínic indolent, que es diferenciava per presentar la del(5q) aïllada, predomini femení, anèmia macrocítica, xifra de plaquetes normal o augmentada i presència de megacariòcits amb nucli monolobulat MO, el qual van anomenar "Sdr. 5q-". L'objectiu d'aquest estudi era realitzar una revisió morfològica de pacients amb SMD amb del(5q) aïllada i de pacients amb del(5q) més una alteració citogenètica addicional (del(5q) +1), objectivar si existeixen diferències entre els dos grups i valorar quants pacients complien els criteris específics de "Sdr. 5q-". Els resultats de la revisió d'aquests casos permet objectivar que amb les actuals i passades classificacions només la meitat dels casos són fàcilment classificables, i suggereix que no hi ha diferències entre les SMD amb del(5q) aïllada i les SMD amb del(5q) +1. Tot i que no es poden treure conclusions clares pel nombre limitat de casos.

INTRODUCCIÓ:

Les síndromes mielodisplàsiques (SMD) són un grup heterogeni de neoplàsies hematològiques clonals que afecten habitualment a pacients amb edat superior als 50 anys. Es caracteritzen per una proliferació, mes o menys accentuada, de la cèl·lula mare hematopoètica pluripotent que ocasiona diferenciació i maduració mieloide anòmala, produint alteracions morfològiques i funcionals, que cursen amb mielopoesi ineficaç, i que s'objectiva en forma de mono, bi o pancitopènia a sang perifèrica.[1-3]

El diagnòstic de les SMD es basa en la presència de cèl·lules hematopoètiques dismòrfiques en una o més de les línees mieloides, i en el recompte de cèl·lules blàstiques, tant en sang perifèrica (SP) com en medul·la òssia (MO). Tot i així es requereixen dades clíniques, analítiques, citogenètiques i moleculars per realitzar un diagnòstic integrat i una classificació correcta dels mateixos. [1, 2]

Les SMD poden presentar-se *de novo* (primàries) o bé estar relacionades amb exposicions a agents quimioteràpics o radiacions (secundaries). El curs clínic varia de crònic i indolent fins a una evolució ràpida i fatal a leucèmia aguda. [1, 2] És doncs de vital importància la classificació correcta de les SMD, degut al diferent pronòstic que presenten, i de la teràpia més o menys individualitzada que rebran. La classificació més utilitzada i actualitzada és la realitzada per l'organització mundial de la salut (OMS), publicada al 2008. Aquesta classifica les SMD en set subtipus morfològics diferents segons la quantitat de citopènies, el nombre i intensitat de línees mieloides displàsiques i el recompte percentual de cèl·lules blàstiques.[2] Per altre banda, les SMD es categoritzen en quatre grups de risc segons el IPSS (*International Pronostic Scoring System*), el qual es basa en el nombre citopènies a SP, el percentatge de blasts a MO i el cariotip.[4] Aquestes dues classificacions ens permeten establir el pronòstic i el risc d'evolució a leucèmia aguda de cada pacient.

El més freqüent de les SMD, i un de les més ben definides, és la síndrome mielodisplàsica amb deleció en el braç llarg del cromosoma 5, del(5q), com a única alteració citogenètica. L'OMS la descriu com una SMD que presenta del(5q) aïllada i que cursa amb anèmia amb o sense trombocitosi, i megacariòcits hipolobulats a MO.

En ella el recompte percentual de blasts no ha de ser superior a 5 a MO, ni superior a 1 a SP. [2]

Ja al 1974, *Van den Berghe et al.*, havien descrit un tipus de SMD que es diferenciava per presentar l'alteració citogenètica del(5q) de forma aïllada i que es caracteritzava per ser de curs clínic favorable, presentar-se predominantment en dones de més de 50 anys en forma d'anèmia macrocítica, xifra de plaquetes normal o elevada, i megacariòcits monolobulats amb hipoplàsia de sèrie eritroide al moll de l'os. [5]

Tot i l'intent d'agrupar les diferents SMD segons la presència o absència d'unes característiques concretes, continuen existint una sèrie de SMD difícils de classificar. No tots els casos de SMD amb del(5q) aïllada, encaixen en el subgrup morfològicament descrit, ni en les actuals, ni en les passades classificacions.

Fins fa pocs anys, el tractament per la SMD amb del(5q) consistia bàsicament en suport transfusional. Actualment, amb l'aparició de la Lenalidomida, s'ha aconseguit la independència transfusional en gran part dels pacients amb SMD amb del(5q) aïllada. [6] La Lenalidomida únicament s'ha aprovat en pacients amb aquest subtipus concret de SMD, pel que una classificació correcta és fonamental.

OBJECTIUS:

- 1) Realitzar la revisió morfològica de pacients amb SMD i del(5q) com única alteració.
- 2) Analitzar quants compleixen els criteris de Sdr. 5q- descrit per *Van den Berghe*.
- 3) Realitzar la revisió morfològica de pacients amb SMD amb del(5q) associada a una altre alteració citogenètica (del(5q) + 1).
- 4) Objectivar si existeixen diferències morfològiques entre SMD amb del(5q) aïllada i SMD amb del(5q) + 1.

PACIENTS I MÈTODES:

Es van revisar al microscopi òptic els frotis de sang perifèrica i moll d'ós inicial de 26 pacients procedents dos centres hospitalaris diferents, diagnosticats entre 1986 i 2008 de síndrome mielodisplàsica amb del(5q) com a alteració citogenètica única o bé amb del(5q) i una altre alteració citogenètica addicional (del(5q) + 1). Totes les mostres van ser revisades per dos observadors diferents. En els frotis de sang perifèrica únicament es va valorar el percentatge de cèl·lules blàstiques. En les mostres d'aspirat de moll d'ós es va realitzar el mielograma, avaluant les característiques morfològiques de cadascuna de les sèries mieloides, i realitzant el recompte percentual de cèl·lules blàstiques i d'elements dismòrfics. Com a trets dismòrfics es van tenir en compte en la sèrie eritroide: la binuclearitat, la multinuclearitat, les irregularitats nuclears, els ponts internuclears, els cossos de Howell-Jolly, el puntejat basòfil, els ponts intercitoplasmàtics, la distribució anòmala de l'hemoglobina i la distribució anòmala de l'hemoglobina junt amb puntejat basòfil. En la sèrie mielòide: la hipo/agranulabilitat, el gegantisme nuclear, la hipersegmentació nuclear, la hiposegmentació nuclear, la hiposegmentació i hipogranulació, el nucli en anell, alteració en la condensació cromatínica, i la presència de cossos de Döhle. En la sèrie megacariocítica: els megacariòcits asincrònics, els megacariòcits monolobulats, els megacariòcits bilobulats, els megacariòcits amb nuclis dispersos, els micromegacariòcits, els megacariòcits grans i polilobulats. Retrospectivament es van recollir les dades analítiques i clíniques dels pacients en el moment del diagnòstic. Posteriorment es va classificar cada cas en les set categories de la classificació de la OMS 2008. (TAULA 1). Es va realitzar un anàlisi descriptiu per determinar les característiques morfològiques dels pacients amb del(5q) i dels pacients amb del(5q) + 1. Posteriorment es van comparar els dos grups per determinar-ne les diferències. Finalment es va analitzar quants dels pacients complien els criteris de Sdr. 5q- descrit per *Van den Berghe*.

Subtipus	Citopenies	Blasts SP (%)	Blasts MO %	% SB anillo MO	Displasia
CRDU	1 ó 2 citopenies	<1	<5	<15	1 línea
ARS	Anèmia	0	<5	≥15	Només eritroide
CRDM	Citopenia/s	<1	<5 No bastons. Auer	<15 o ≥15	≥2 línees
AREB-1	Citopenia/s	<5	5-9 No bastons. Auer	Indiferent	Indiferent
AREB-2	Citopenia/s	5-19 (+/- b. Auer)	10-19 +/- bastons. Auer	Indiferent	Indiferent
SMD amb b del(5q) aïllada	Anèmia	<1	<5	Indiferent	Indiferent
SMD inclassificable	Citopenies	=1	<5		<10% en ≥ 1 línees + alteració CG

TAULA 1: Classificació de les síndromes mielodisplàsiques segons la OMS 2008. SMD= Síndromes mielodisplàsiques; SP= sang perifèrica; MO= medul·la òssia; CRUD= citopènia refractària amb displàsia unilineal; AR= Anèmia refractària; NR= Neutropènia refractària; TR= Trombocitopènia refractària; ARS= AR sideroblàstica; CRDM= citopènia refractària amb displasia multilíneal; Sb= sideroblasts; AREB= AR amb excés de blasts.

RESULTATS:

Els pacients inclosos en l'estudi, 22 dones i 4 homes, es trobaven en una edat compresa entre 41 i 90 anys amb una mitjana d'edat de 77 anys. Els casos es van classificar segons l'OMS 2008: 1 pacient amb anèmia refractària, 1 pacient amb citopènia refractària amb displàsia multilíneal, 6 pacients amb anèmia refractària amb excés de blasts tipus-1, 5 pacients amb anèmia refractària amb excés de blasts tipus-2 i 13 pacients amb síndrome mielodisplàsica amb del(5q) aïllada. Només 4 casos complien els criteris de "Sdr. 5q-" descrit per *Van den Berghe*. Dels 26 pacients avaluats 22 presentaven del(5q) com a alteració citogenètica aïllada i 4 presentaven del(5q) + 1. (TAULA 2). En l'anàlisi al microscopi òptic de les mostres de frotis de sang perifèrica el 84% dels casos no s'hi objectivaven blasts. Onze pacients presentaven >5% de blasts a MO. En la quantificació de la cel·lularitat del moll de l'os en el 96,2% dels casos va ser normo- o hipercel·lular. La revisió morfològica descriptiva mostrava una sèrie megacariocítica en proporció normal o augmentada en el 88,3% dels pacients, amb presència de megacariòcits amb nucli monolobulat en tots els casos, amb una mitjana de 30 elements monolobulats de cada 100 megacariòcits. No es van registrar diferències morfològiques en quant a la sèrie megacariocítica entre el grup amb del(5q) i el grup de del(5q)+1. En quant a la sèrie eritroide, el 96% dels pacients presentaven més del 10% de diseritropoiesi i en 14 pacients (54%) es va objectivar una hipoplàsia de la mateixa. En la sèrie granulocítica es va observar disgranulopoiesi en 23 pacients (89%) sent la hipo/agranularitat la dismòrfia més constant, la qual es presentava en un recompte percentual major en els pacients amb del(5q) +1 comparat amb els pacients amb del(5q) (44% vs 24%). (TAULES 3,4 i 5)

TAULA 2: **Material i Mètodes.**

CARACTERÍSTIQUES	N	%
Pacients	26	
Edat	77 (41-90)	
Sexe		
♀	22	84
♂	4	16
Citogenètica		
5q-	22	84
5q- + 1	4	16
Tipus morfològic segons la classificació OMS 2008		
Anèmia refractària	1	4
Citopènia refractària amb displàsia multilíneal	1	4
Anèmia refractària amb excés de blasts tipus 1	6	22
Anèmia refractària amb excés de blastos tipus 2	5	20
Síndrome mielodisplàsica amb del(5q) aïllada	13	50
Pacients que complien criteris de Sd. 5q-	4	16
Cel·lularitat medul·lar		
Normo- o hipercel·lular	25	96
Hipocel·lular	1	4
Dimegacariopoesi $\geq 10\%$	26	100
Diseritropoesi $\geq 10\%$	25	96
Disgranulopoesi $\geq 10\%$	23	89

TAULA 3: Morfologia de la sèrie megacariocítica

Quantificació	N	%
Normal o Augmentada	22	88
Disminuïda	4	16
Dismegacariopoesi		
M. asincrònics	4	16
M. monolobulats	26	100
M. bilobulats	24	92
M. nuclis dispersos	13	50
M. micromegacariòcits	10	38
M. grans i polilobulats	4	16

TAULA 4: Morfologia de la sèrie granulopoiètica

Quantificació	N	%
Normal o Augmentada	8	31
Disminuïda	18	69
Disgranulopoesi		
Hipo/agranularitat	25	96
Hiposegmentats e hipogranulats	19	73
Gegantisme nuclear	11	42
Hipersegmentació nuclear	1	4
Hiposegmentació nuclear	17	65
Nucli en anell	1	4
Alt.condensació cromatínica	9	35
Cossos de Döhle	8	31

TAULA 5: Morfologia de la sèrie eritroide

Quantificació	N	%
Normal o Augmentada	11	42
Disminuïda	15	58
Diseritropoesi		
Binuclearitat	8	31
Multinuclearitat	4	16
Irregularitats nuclears	16	62
Ponts internuclears	2	8
Cossos de Howell-Jolly	8	31
Puntejat basòfil	5	19
Ponts intercitoplasmàtics	4	16
Distribució anòmala de la hemoglobina	18	69
Distribució anòmala de la		
Hb + puntejat basòfil	4	16

DISCUSSIÓ:

Tot i l'intent de classificació de les SMD, primer per el grup franco-americano-britànic (FAB) i posteriorment per la Organització Mundial de la Salut (OMS), encara s'objectiven casos de SMD que són difícilment classificables i que no corresponen a cap dels grups descrits. La SMD amb del(5q) aïllada en la classificació actual de la OMS 2008 es defineix com un subtipus específic de SMD que presenta la del(5q) com a alteració citogenètica única, i que cursa amb anèmia amb o sense trombocitosi i la presència de megacariòcits hipolbulats a MO; i exclou els casos de SMD secundàries i els casos que cursen amb blasts a SP i/o amb més de 5% de blasts a MO.[5] La "Sdr. 5q-" descrita per *Van den Berghe et al.* al 1974, es tracta d'una SMD amb característiques encara més acotades. Aquest mateix grup publicaven en 1985, que les SMD amb del(5q) i alteracions citogenètiques addicionals generalment no presentaven les troballes morfològiques i clíniques típiques de la "Sdr. 5q-".[7] Així doncs aquells casos de SMD que presenten del(5q) com a alteració citogenètica única, però presenten excés de blasts a SP i/o MO, sideroblasts en anell, monocitosi, o altres característiques no descrites en la definició, no queda clar com s'han de classificar.[6] La mateixa situació es dona en aquells casos que compleixen les característiques morfològiques de "Sdr. 5q-", però presenten alguna alteració citogenètica afegida a la del(5q). L'impacte pronòstic del recompte de blasts a MO, produeix un interrogant en la decisió de classificació d'aquests casos amb excés de blasts, i posa en dubte el significat pronòstic favorable de la presència de la del(5q) aïllada. En la nostra experiència hem pogut objectivar que els pacients amb SMD amb del(5q) aïllada, presenten un perfil clínic i citològic molt heterogeni, i encara que tots els casos presentaven megacariòcits monolobulats, només una minoria complien els criteris de "Sdr. 5q-" descrit per *Van den Berghe*. Remarcar també que quasi la meitat dels casos presentaven >5% blasts a MO, amb el mal pronòstic que això representa. Així mateix, només la meitat dels pacients amb SMD que presentaven com a única alteració citogenètica la del(5q), es classificarien com a SMD amb del(5q) aïllada en la classificació actual de la OMS 2008. Per tant, tot i l'actualització recent de les classificacions prèvies encara queden casos difícils de classificar.

Per altre banda, recentment el nostre grup, ha objectivat que els pacients amb SMD amb del(5q) i una sola anomalia citogenètica addicional presenten una supervivència similar als pacients afectes de SMD amb del(5q) aïllada.[8] D'acord amb aquestes troballes és interessant objectivar que els pacients del nostre estudi presenten característiques morfològiques similars entre els dos grups. Encara que, la escassetat de casos amb del(5q) + 1 en el nostre estudi, fa necessari ampliar l'estudi per treure conclusions clares.

CONCLUSIONS:

Els pacients amb SMD amb del(5q) aïllada presenten un perfil clínic i citològic molt heterogeni. Només la meitat dels pacients amb SMD que presenten com a única alteració citogenètica la del(5q), es classificarien com a SMD amb del(5q) aïllada en la classificació actual de la OMS 2008. Els pacients amb SMD amb del(5q) + 1, presenten característiques morfològiques similars als casos de SMD amb del(5q) aïllada. Tot i que aquests resultats fan necessari revisar un número més ampli de casos en futurs estudis.

Revisión morfológica de síndromes mielodisplásicos (SMD) con delección 5q

Sílvia Saumell¹, Leonor Arenillas¹, Mar Mallo¹, Leonor Senent³, María Luz Pérez-Sirvent³, Carme Pedro², Ana Ferrer¹, Teresa Giménez-Pérez¹, Encarnación Pérez-Vila¹, Blanca Espinet¹, Marta Salido¹, Sergi Serrano¹, Guillermo Sanz³, Francesc Solé¹, Lourdes Florensa¹

1. Laboratori de Citologia Hematològica. Laboratori de Citogenètica Molecular. Servei de Patologia. Hospital del Mar. IMIM-GRETNHE. Barcelona; 2. Servei d'Hematologia Clínica. Hospital del Mar. Barcelona; 3. Servicio de Hematología. Hospital La Fe. Valencia.

Introducción

La delección del brazo largo del cromosoma 5, del(5q), es la alteración citogenética más frecuente en los SMD. Van den Berghe et al. describieron el "síndrome 5q-" (Sd. 5q-), SMD caracterizado por la presencia de 5q-, predominio femenino, anemia macrocítica, cifra de plaquetas normal o elevada, megacariocitos con núcleo monolobulado y un pronóstico clínico favorable. La clasificación OMS 2008 recoge la categoría "SMD con del(5q) aislada" cuando existe dicha alteración citogenética y <5% de blastos en médula ósea (MO).

Objetivos

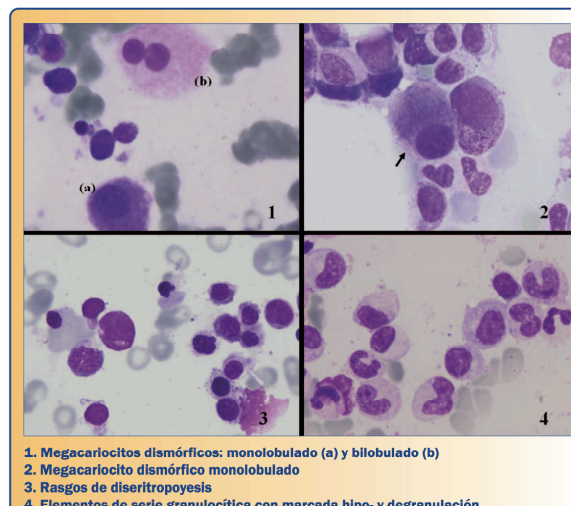
- 1) Realizar la revisión morfológica de pacientes con SMD y del(5q) como alteración única.
- 2) Analizar cuántos de éstos cumplen los criterios de Sd. 5q-.
- 3) Realizar la revisión morfológica de pacientes con SMD con del(5q) asociada a otra alteración (5q- +1).

Pacientes y método

Se revisaron al microscopio óptico frotis de sangre periférica (SP) y MO de 26 pacientes (4H/22M), diagnosticados de SMD en dos centros entre 1986 y 2008, 22 con del(5q) y 4 con (5q- +1). Todas las muestras fueron revisadas por dos observadores. En la SP se valoró el porcentaje de blastos. En MO se evaluó el mielograma y el porcentaje de elementos dismórficos en cada una de las series mieloides. Retrospectivamente se recogieron los datos analíticos y clínicos del momento del diagnóstico.

Resultados

CARACTERÍSTICAS	N	%
Número de pacientes	26	
Edad	77 (41-90)	
Sexo		
♀	22	84
♂	4	16
Citogenética		
5q-	22	84
5q- +1	4	16
Subtipo morfológico según la clasificación FAB		
Anemia refractaria	14	53
Anemia refractaria con exceso de blastos	12	46
Subtipo morfológico según la clasificación OMS 2008		
Anemia refractaria	1	4
Citopenia refractaria con displasia multilinea	1	4
Anemia refractaria con exceso de blastos tipo 1	6	22
Anemia refractaria con exceso de blastos tipo 2	5	20
Síndrome mielodisplásico con del(5q) aislada	13	50
Pacientes que cumplían criterios de Sd. 5q-	4	16
Celularidad medular		
Normo- o hiper celular	25	96
Hipocelular	1	4
Dimegacariopoyesis ≥ 10%	26	100
Diseritropoyesis ≥ 10%	25	96
Disgranulopoyesis ≥ 10%	23	89



1. Megacariocitos dismórficos: monolobulado (a) y bilobulado (b)
2. Megacariocito dismórfico monolobulado
3. Rasgos de diseritropoyesis
4. Elementos de serie granulocítica con marcada hipo- y degranulación

SERIE ERITROIDE

Cuantificación	N	%
Normal o aumentada	11	42
Disminuida	15	58
Diseritropoyesis		
Binuclearidad	8	31
Multinuclearidad	4	16
Irregularidades nucleares	16	62
Puentes internucleares	2	8
Cuerpos de Howell-Jolly	8	31
Punteado basófilo	5	19
Puentes intercitoplasmáticos	4	16
Distribución anómala de la hemoglobina	18	69
Distribución anómala de la Hb + punteado basófilo	4	16

SERIE MEGACARIOCÍTICA

Cuantificación	N	%
Normal o aumentada	22	88
Disminuida	4	16
Dimegacariopoyesis		
M. asincrónicos	4	16
M. monolobulados	26	100
M. bilobulados	24	92
M. núcleos dispersos	13	50
M. micromegacariocitos	10	38
M. grandes y polilobulados	4	16

SERIE GRANULOPOYÉTICA

Cuantificación	N	%
Normal o aumentada	8	31
Disminuida	18	69
Disgranulopoyesis		
Hipo/agranularidad	25	96
Hiposegmentados e hipogranulados	19	73
Gigantismo nuclear	11	42
Hipersegmentación nuclear	1	4
Hiposegmentación nuclear	17	65
Núcleo en anillo	1	4
Alt.condesación cromatina	9	35
Cuerpos de Döhle	8	31

Conclusiones

1. Los pacientes con SMD con del(5q) aislada presentan un perfil clínico y citológico muy heterogéneo y sólo una minoría cumplen criterios de Sd. 5q-.
2. Todos los casos presentaban megacariocitos monolobulados, la mayoría en una proporción mayor al 40%.
3. No se han encontrado diferencias morfológicas entre pacientes con del(5q) y 5q- +1.
4. Nuestros resultados hacen necesario ampliar el número de casos en futuros estudios.

Agradecimientos

RD07/0020/2004, RTICC, ISCIII, Ministerio de Ciencia e Innovación. Colaboración técnica de M. Bragulat, R. Navarro, R.M. Vilà y J. González.

BIBLIOGRAFIA:

1. Woessner S, Florensa L. La citología óptica en el diagnóstico hematológico. 5.^a ed. Madrid: Acción Médica y Fundación Española de Hemtología y Hemoteràpia, 2006.
2. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. WHO Classification of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer (IARC), Press 2008.
3. Tefferi A, Vardiman J.W. Myelodysplastic Syndromes. *NEJM* 2009;361:1872-85.
4. Kantarjian H, O'Brien S, Ravandi F, et al. Proposal for new risk model in myelodysplastic syndrome that accounts for events not considered in the original International Pronostic Scoring System. *Cancer* 2008;113:1351-61.
5. Van den Berghe H, Cassiman JJ, David G, et al. Distinct haematological disorder with deletion of long arm of no. 5 chromosome. *Nature* 1974; 251: 437-438.
6. Charkleria K, Eclache V and Fenaux P. The role of lenalidomide in the management of myelodysplasia with del 5q. *Br J Haematol* 2008; 140:267-278.
7. Van den Berghe H, Vermaelen K, Mecucci C, et al. The 5q- anomaly. *Cancer Genetics amd Cytogenetics*, 1985; 17: 189-255.
8. Mallo M, Cervera J, Schanz J, et al. Pronostic impact of additional chromosomal aberrations to 5q- in patients with primary myelodysplastic syndromes. 13th Congress of the European Hematology Association. Copenhagen, Denmark, 2008. *Haematologica* 2008; 93[suppl.1] abs. 0906.